



# RASopathiesの網羅的遺伝子解析とLZTR1の分子遺伝学的解析

著者	梅木 郁美
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第17911号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00123809">http://hdl.handle.net/10097/00123809</a>

# 学 位 論 文 要 約

博士論文題目 RASopathies の網羅的遺伝子解析と *LZTR1* の分子遺伝学的解析

東北大学大学院医学系研究科 専攻

発生・発達医学 講座 小児病態学 分野

学籍番号 B4MD5016 氏名 梅木 郁美

Noonan 症候群、cardio-facio-cutaneous 症候群、Costello 症候群などの RASopathies は、RAS/MAPK シグナル伝達経路の調節に関与する遺伝子の変異によって生じる先天性症候群の総称である。常染色体優性遺伝形式を取り、特徴的顔貌、先天性心疾患、骨格異常、精神発達遅滞などを伴う。RASopathies の原因遺伝子は 20 以上の報告がある。東北大学遺伝医療学分野では、約 1000 例の RASopathies 患者にサンガー法を用いた遺伝子解析を行ってきたが、約 40% の患者では原因が同定できていない。

同教室では、2013 年に Noonan 症候群患者に対し次世代シーケンサー (NGS) による全エクソーム解析 (WES) を行い、新規原因遺伝子として *RIT1* を同定した。その後も他研究室から、NGS 解析によって、RASopathies の新規原因遺伝子が報告されている (*A2ML1*、*MAP3K8*、*RASA2*、*SPRY1*、*SOS2*、*LZTR1*、*PPP1CB*、*MRAS*)。しかし、その臨床的特徴や病的意義はまだ明らかではない。2015 年に新規原因遺伝子として報告された *LZTR1* (leucine zipper like transcription regulator 1) は癌抑制遺伝子とされ、BTB-Kelch スーパーファミリーに属するタンパクをコードする。その詳細な機能はまだ不明である。

本研究は、サンガー法による限られた遺伝子のスクリーニングにて変異が明らかとなっていない症例の原因を明らかにするため、網羅的遺伝子解析の系を確立すること、*LZTR1* および *PPP1CB* 変異陽性患者の臨床的特徴を明らかにすること、*LZTR1* の機能を明らかにすることを目的とした。

これまでに RASopathies で報告されている原因遺伝子と、類似した臨床症状を示す先天性症候群の原因遺伝子を含む、計 41 遺伝子を対象とした診断パネルを構築した。スクリーニングで原因遺伝子が同定されていない 152 例に対し、NGS を用いた遺伝子解析を行い、過去 24 例の WES を再検討した。同定したまれなバリエントのうち、新規原因遺伝子のバリエントは *LZTR1* 9 つ、*PPP1CB* 1 つ、*A2ML1* 7 つ、*MAP3K8* 5 つ、*RASA2* 2 つ、*SPRY1* 2 つ、*SOS2* 3 つであった。このうち *LZTR1* の 1 つと *PPP1CB* のバリエントは既知であった。

*LZTR1* 陽性患者の臨床診断は Noonan 症候群または Noonan 様症候群であった。皮膚の角化、精神発達遅滞、肥大型心筋症の頻度が多いことなど、既報と異なる点も多かった。また、遺伝形式として常染色体劣性遺伝を示す可能性があることも示唆された。*PPP1CB* 変異陽性者は Noonan 症候群の診断基準を満たしたが、この変異に特徴的な髪の特徴は示さなかった。この患者は *de novo* 変異であることが確認され、既報と同様常染色体優性遺伝と考えられた。

(書式 18) 課程博士

LZTR1 の RAS/MAPK シグナル経路への影響を明らかにするために行ったウェスタンブロット、ルシフェラーゼアッセイでは野生型と変異の差を認めなかった。しかし、免疫沈降によって、LZTR1 は RAS/MAPK シグナル経路上にあるタンパクと結合している可能性が示された。このことから、LZTR1 は RAS/MAPK シグナル伝達経路へ関与している可能性が示唆された。

本研究で、RASopathies の診断パネルを構築し、網羅的遺伝子解析が可能となった。*LZTR1* 変異陽性患者の臨床的特徴を検討し、*LZTR1* 陽性の Noonan 症候群は常染色体劣性遺伝形式もとる可能性を示した。*LZTR1* が RAS/MAPK 経路に影響する可能性は示唆され、このことは *LZTR1* の Noonan 症候群発症メカニズム解明の足がかりとなる可能性がある。